

ANALISIS FAKTOR RISIKO TERJADINYA DENGUE SHOCK SYNDROME (DSS) PADA PASIEN DBD ANAK RISK FACTORS ANALYSIS FOR DENGUE SHOCK SYNDROME (DSS) IN CHILDHOOD DHF PATIENTS

Wikan Ikhsani Putri^{1*}, Galuh Ramaningrum², Kanti Ratnaningrum³, Oky Rahma Prihandani⁴

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang¹, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang^{2,4}, Bagian Ilmu Penyakit Tropis, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang³

*Corresponding Author : wikanihsanii@gmail.com

ABSTRAK

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan dan berpotensi mengakibatkan *Dengue Shock Syndrome* (DSS). Kondisi DSS meningkatkan angka mortalitas pada kasus DBD anak, namun studi yang menganalisis faktor risiko DSS masih terbatas. Studi ini memiliki tujuan untuk menganalisis faktor risiko DSS pada pasien DBD anak. Penelitian ini memakai metode studi observasional analitik dengan pendekatan *case control* dengan perbandingan sampel kasus:kontrol sejumlah 1:1. Jumlah sampel yaitu 90 orang. Sampel diambil menggunakan *total sampling* dan *simple random sampling*. Data sekunder diperoleh dari rekam medis RSUD dr. Adhyatma, MPH Provinsi Jawa Tengah. Variabel yang diteliti meliputi jenis kelamin, usia, status gizi, hemokonsentrasi, trombosit, leukosit, dan lama demam sebelum masuk rumah sakit. Analisis data menerapkan uji chi-square serta analisis regresi logistik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa analisis bivariat dengan uji chi-square faktor risiko yang terbukti mempengaruhi kejadian DSS yaitu hemokonsentrasi ($p=0,000$; OR=18,81; CI=4,05-87,22), status gizi ($p=0,004$; OR=4,18; CI=1,64-10,66), dan lama demam sebelum masuk rumah sakit ($p=0,011$; OR=3,37; CI=1,40-8,08). Sedangkan faktor risiko usia, jenis kelamin, trombosit, dan leukosit tidak berpengaruh terhadap DSS. Hemokonsentrasi, status gizi, dan lama demam sebelum masuk rumah sakit meningkatkan risiko DSS.

Kata kunci : *dengue shock syndrome*, demam berdarah *dengue*, faktor risiko, hemokonsentrasi, lama demam sebelum masuk rumah sakit, status gizi

ABSTRACT

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a disease that is still a health problem and has the potential to cause *Dengue Shock Syndrome (DSS)*. The DSS condition increases the mortality rate in pediatric dengue cases, but studies analyzing the risk factors for DSS are still limited. This study aims to analyze the risk factors for DSS in pediatric dengue fever patients. This research uses an analytical observational study method with an approach case control with a case:control sample ratio of 1:1. The number of samples is 90 people. Samples were taken using total sampling And simple random sampling. Secondary data was obtained from the medical records of RSUD dr. Adhyatma, MPH Central Java Province. The variables studied included gender, age, nutritional status, hemoconcentration, platelets, leukocytes, and duration of fever before admission to hospital. Data analysis applied the chi-square test and logistic regression analysis. The results of this research show that Bivariate analysis with chi-square test. Risk factors proven to influence the incidence of DSS are hemoconcentration ($p=0.000$; OR=18.81; CI=4.05-87.22), nutritional status ($p=0.004$; OR=4.18; CI=1.64-10.66), and duration of fever before admission to hospital. ($p=0.011$; OR=3.37; CI=1.40-8.08). Meanwhile, the risk factors of age, gender, platelets and leukocytes have no effect on DSS. Hemoconcentration, nutritional status, and duration of fever before hospital admission increase the risk of DSS.

Keywords : *dengue shock syndrome*, dengue hemorrhagic fever, risk factors, hemoconcentration, duration of fever before admission to hospital, nutritional status

PENDAHULUAN

Demam berdarah *dengue* (DBD) ialah gangguan kesehatan berupa infeksi yang timbul akibat adanya virus genus *flavivirus* dari nyamuk *Aedes aegypti* (World Health Organization. Regional Office for South-East Asia., 2011). Secara global, ± 100 juta permasalahan demam berdarah muncul dan demam berdarah yang parah merupakan proporsi yang signifikan dari kasus ini (Trivedi and Chakravarty, 2022). Kejadian DBD di Indonesia menurut data dari Kemenkes (2022) mencapai 131.265 kasus dan 40% dari total kasus tersebut ialah usia anak-anak (Kementrian Kesehatan RI, 2023). Sebanyak 20%-30% pasien DBD mengalami perkembangan menjadi *Dengue Shock Syndrome* (DSS) (Junia et al., 2007).

Pasien dikatakan DSS apabila nadi berdenyut cepat, lemah dengan penyempitan tekanan nadi < 20 mmHg, kulit menjadi lembab serta dingin, muncul rasa gelisah, dan kadar hematokrit mengalami peningkatan $> 20\%$ (Ranjit and Kissoon, 2011). Beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa faktor risiko kejadian DSS meliputi faktor internal berupa riwayat infeksi (Yatra et al., 2018), pengetahuan keluarga (Harisnal, 2012), jenis kelamin (Edwin et al., 2019; Gupta et al., 2011), usia (Pothapregada et al., 2015), status gizi (Junia et al., 2007; Satari et al., 2018), hemokonsentrasi (Gede et al., 2023; Gupta et al., 2011), leukosit (Sari and Dermawan, 2016), trombosit (Edwin et al., 2019; Pothapregada et al., 2015), lama demam sebelum masuk rumah sakit (Podung et al., 2021), serta faktor eksternal berupa wilayah tinggal (Lestari et al., 2018), akses kesehatan (Hikmah and Kasmini, 2015), dan rujukan (Islamiyah, 2018). Angka kejadian dan kematian kasus DSS masih tinggi, namun studi yang menganalisis faktor risiko DSS masih terbatas. Dengan tujuan untuk menganalisis faktor risiko DSS pada pasien DBD anak.

METODE

Jenis penelitian ini adalah kuantitatif observasional analitik dengan desain case control. Penelitian dilakukan pada populasi anak dengan DBD (Demam Berdarah *Dengue*) dan DSS (*Dengue Shock Syndrome*) yang dirawat di RSUD dr. Adhyatma, MPH Provinsi Jawa Tengah, yang merupakan rumah sakit rujukan provinsi. Penelitian ini dilaksanakan selama bulan Juli 2022 hingga Juni 2023. Sampel kasus diambil dengan teknik total sampling, sedangkan sampel kontrol diambil dengan teknik simple random sampling. Berdasarkan total sampling, diperoleh jumlah sampel kasus sebanyak 45 sampel. Dengan perbandingan kasus:kontrol sebesar 1:1, maka ditetapkan juga jumlah sampel kontrol sebanyak 45 sampel, sehingga total seluruh sampel dalam penelitian ini adalah 90 sampel. Kriteria inklusi meliputi pasien berumur 1 bulan hingga 18 tahun, memiliki data rekam medis dan hasil pemeriksaan darah lengkap. Kriteria eksklusi mencakup pasien dengan riwayat penyakit hematologi (misalnya hemofilia, thalassemia, leukemia, dan limfoma), memiliki diagnosis sekunder berupa infeksi lain (seperti demam tifoid, pneumonia, dan sepsis), serta mengidap kondisi khusus (seperti keganasan dan immunocompromised). Data yang digunakan adalah data sekunder dengan instrumen berupa rekam medis pasien. Data diolah melalui proses editing, coding, processing, cleaning, serta tabulating. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat, dan multivariat. Sebagai pertimbangan etika, penelitian ini telah memperoleh *ethical clearance* dari RSUD dr. Adhyatma, MPH dengan nomor No.001/KEPK.EC/I/2024.

HASIL

Dari 90 sampel yang terdiri dari 45 kasus dan 45 kontrol, didapatkan bahwa karakteristik sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki (56,7%), berusia 1 bulan-12 tahun (77,8%), memiliki angka trombosit $\leq 50.000/\text{mm}^3$ (63,3%), memiliki angka leukosit $\leq 4.000/\text{mm}^3$

(54,4%), serta mengalami lama demam sebelum masuk rumah sakit ≥ 4 hari (56,7%). Sebagian kecil sampel memiliki status gizi abnormal (35,6%) dan hemokonsentrasi $> 35\%$ (25,6%).

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	DSS n (%)	DBD n (%)	N (%)
Jenis kelamin			
Perempuan	21(46,7)	18 (40)	39 (43,3)
Laki-laki	24 (53,3)	27 (60)	51 (56,7)
Usia			
1 bulan – 12 tahun	38 (84,4)	32 (71,1)	70 (77,8)
>12 – 18 tahun	7 (15,6)	13 (28,9)	20 (22,2)
Status gizi			
Abnormal	23 (51,1)	9 (20)	32 (35,6)
- Obesitas	5 (11,1)	2 (4,4)	7 (7,8)
- <i>Underweight</i>	18 (40)	7 (15,6)	25 (27,8)
Normal	22 (48,9)	36 (80)	58 (64,4)
Hemokonsentrasi			
> 35%	21 (46,7)	2 (4,4)	23 (25,6)
$\leq 35\%$	24 (53,3)	43 (95,6)	67 (74,4)
Trombosit			
$\leq 50.000/\text{mm}^3$	32 (71,1)	25 (55,6)	57 (63,3)
$> 50.000/\text{mm}^3$	13 (28,9)	20 (44,4)	33 (36,7)
Leukosit			
$\leq 4.000/\text{mm}^3$	20 (44,4)	29(64,4)	49 (54,4)
$> 4.000/\text{mm}^3$	25 (55,6)	16 (35,6)	41 (45,6)
Lama demam SMRS			
≥ 4 hari	32 (71,1)	19 (42,2)	51(56,7)
< 4 hari	13 (28,9)	26 (57,8)	39 (43,3)

Tabel 2. Hubungan Faktor Risiko dengan Kejadian DSS pada Pasien Anak di RSUD dr. Adhyatma, MPH

Faktor Risiko	DSS n (%)	DBD n (%)	p	OR (95%CI)
Jenis kelamin				
Perempuan	21(46,7)	18 (40)	0,671	1,31 (0,57 – 3,03)
Laki-laki	24 (53,3)	27 (60)		
Usia				
1 bulan – 12 tahun	38 (84,4)	32 (71,1)	0,205	2,21 (0,79 – 6,19)
>12 – 18 tahun	7 (15,6)	13 (28,9)		
Status gizi				
Abnormal	23 (51,1)	9 (20)	0,004*	4,18 (1,64 – 10,66)
Normal	22 (48,9)	36 (80)		
Hemokonsentrasi				
> 35%	21 (46,7)	2 (4,4)	0,000*	18,81 (4,05 – 87,22)
$\leq 35\%$	24 (53,3)	43 (95,6)		
Trombosit				
$\leq 50.000/\text{mm}^3$	32 (71,1)	25 (55,6)	0,189	1,97 (0,82 – 4,71)
$> 50.000/\text{mm}^3$	13 (28,9)	20 (44,4)		
Leukosit				
$\leq 4.000/\text{mm}^3$	20 (44,4)	29(64,4)	0,090	0,44 (0,19 – 1,03)
$> 4.000/\text{mm}^3$	25 (55,6)	16 (35,6)		
Lama demam SMRS				
≥ 4 hari	32 (71,1)	19 (42,2)	0,011*	3,37 (1,40 – 8,08)
< 4 hari	13 (28,9)	26 (57,8)		

Berdasarkan tabel 2, diketahui hasil analisis faktor risiko terhadap diagnosis akhir pasien dengan uji *chi square* didapatkan status gizi mempunyai nilai $p < 0,05$ dan $OR = 4,18$ dengan interval kepercayaan 95% terletak antara 1,64 – 10,66 yang artinya status gizi abnormal berpengaruh terhadap kejadian DSS dengan faktor risiko sebesar 4,18 kali. Pada hemokonsentrasi didapatkan nilai $p < 0,05$ dan $OR = 18,81$ dengan interval kepercayaan 4,05 – 87,22 yang artinya hemokonsentrasi $>35\%$ berpengaruh terhadap kejadian DSS dengan faktor risiko sebesar 18,81 kali. Pada lama demam sebelum masuk rumah sakit didapatkan angka $p < 0,05$ serta $OR = 3,37$ dengan interval kepercayaan 95% terletak antara 1,40 – 8,08 yang artinya lama demam ≥ 4 hari sebelum masuk rumah sakit memiliki pengaruh pada kejadian DSS dengan faktor risiko sebesar 3,37 kali.

Dari hasil uji regresi logistik pada tabel 3, didapatkan hasil bahwa faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian DSS adalah hemokonsentrasi yang mempunyai nilai $p < 0,05$ dan $OR = 22,693$ dengan interval kepercayaan 95% terletak antara 4,142-124,324 dengan nilai koefisien regresi 3,122, yang artinya hemokonsentrasi $>35\%$ berpengaruh terhadap kejadian DSS dengan faktor risiko sebesar 22,693 kali.

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat

Variabel	B value	P value	OR (95% CI)
Status gizi	0,641	0,260	1,899 (0,622 – 5,802)
Hemokonsentrasi	3,122	0,000*	22,693 (4,142 – 124,324)
Lama demam SMRS	1,614	0,005*	5,023 (1,611 – 15,662)

PEMBAHASAN

Hemokonsentrasi dipahami sebagai faktor risiko paling berpengaruh pada kejadian DSS yaitu sebanyak 18,81 kali. Temuan ini selaras dengan studi terdahulu yang dilakukan di RSCM Jakarta dan Vajira Hospital India yang menyatakan bahwa hemokonsentrasi sebagai faktor risiko DSS (Satari et al., 2018; Tantracheewathorn and Tantracheewathorn, 2007). Sebuah studi *cross sectional* di RSUP Sanglah Denpasar juga menunjukkan bahwa hemokonsentrasi berhubungan dengan kejadian DSS (Lestari et al., 2018). Hal ini didasari oleh mekanisme terjadinya DSS yang diawali dengan *plasma leakage*. *Plasma leakage* menyebabkan hilangnya cairan menuju ke ruang ketiga, kehilangan cairan akan mengakibatkan terjadinya penurunan volume intravaskular atau hipovolemia sehingga menyebabkan syok (Nelwan and Nelwan, 2018).

Lamanya demam sebelum masuk rumah sakit memiliki pengaruh yang signifikan yaitu sebesar 3,37 kali pada kejadian DSS, sebagaimana yang ditemukan pada penelitian sebelumnya di RSUD Wangaya Denpasar (Yatra et al., 2018). Syok kerap kali timbul pada hari ketiga hingga kelima yaitu pada fase kritis (peralihan fase febris menuju fase afebris), dimana pada hari tersebut akan terjadi *plasma leakage* dan trombositopenia (Harisnal, 2012). *Plasma leakage* berisiko menimbulkan syok, anoksia bahkan kematian. Fase kritis pada DBD terjadi pada saat suhu badan mengalami penurunan dan trombositopenia, ditandai adanya hemokonsentrasi yang menunjukkan terjadinya *plasma leakage* (World Health Organization. Regional Office for South-East Asia., 2011).

Status gizi abnormal dijumpai merupakan faktor risiko kejadian DSS pada pasien anak dan meningkatkan risiko sebesar 4,18 kali. Sebuah meta analisis menyebutkan bahwa obesitas berperan dalam perburukan infeksi *dengue* sehingga menyebabkan prognosis yang lebih buruk dan berisiko tinggi menimbulkan DSS (Zulkipli et al., 2018). Pasien obesitas memiliki lemak yang menumpuk, sehingga meningkatkan sekresi sitokin pro inflamasi seperti $TNF\ \alpha$ dan IL-1, IL-6, serta IL-8. Peningkatan permeabilitas kapiler merupakan salah satu efek yang ditimbulkan dari peningkatan $TNF\ \alpha$. Dampak dari meningkatnya produksi $TNF\ \alpha$ serta IL-6 tersebutlah obesitas memiliki peran mengakibatkan DBD menjadi DSS

(Elmy et al., 2016). Gizi kurang terutama pada anak-anak merupakan faktor risiko terjadinya infeksi, baik itu bakteri bakteri maupun virus. Anak-anak dengan gizi kurang lebih berisiko untuk mengalami infeksi kronis, infeksi berulang, dan infeksi yang lebih parah (Walson and Berkley, 2018). Pada anak yang mengalami gizi kurang, sistem organ lebih rentan mengalami gangguan. Pasien DBD dengan gizi kurang biasanya mengalami beberapa *concurrent diagnosis*, pada sebuah penelitian di Amsterdam disebutkan bahwa pasien DBD dengan gizi kurang lebih rentan mengalami kehilangan cairan gastrointestinal, sehingga risiko terjadinya syok lebih besar (Assies et al., 2022). Meskipun ada beberapa upaya yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya, namun interaksi kompleks antara gizi kurang dan syok masih belum jelas.

Jenis kelamin tidak berpengaruh signifikan terhadap terjadinya DSS. Dalam kedua kelompok populasi, pasien jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Terdapat dugaan mengenai adanya kerentanan bawaan terhadap kejadian DBD pada laki-laki, diduga hal ini terkait dengan hormon testosteron, progesterone dan estradiol. Hormon tersebut mengatur fungsi limfosit, sel dendritik, dan makrofag dengan berikatan pada reseptor spesifik lalu berikatan pula dengan HRE. Efek immunosupresif pada testosteron mengakibatkan sel limfosit T mengurangi pengeluaran IFN- γ dan IL-4 (Muenchhoff and Goulder, 2014). Usia tidak berpengaruh signifikan terhadap terjadinya DSS. Pada penelitian ini, distribusi anak berusia 1 bulan - 12 tahun pada kedua kelompok populasi lebih banyak ditemukan. Secara teori, usia muda dikaitkan dengan kejadian DSS dikarenakan berhubungan dengan sistem imun yang belum berkembang secara sempurna untuk melawan infeksi. Anak berusia di bawah 12 tahun dianggap lebih rentan mengalami DSS karena bagian terdalam pembuluh darah kapiler pada usia tersebut melepaskan sitokin lebih banyak sehingga menjadi lebih permeabel (Islamiyah, 2018).

Trombosit tidak berpengaruh signifikan terhadap terjadinya DSS pada pasien anak. Sebagaimana temuan pada penelitian di Thailand yang menyebutkan bahwa trombositopenia bukanlah penanda yang spesifik terhadap tingkat keparahan DBD pada fase demam akut dan bukan pula prediktor untuk berkembangnya DSS (Potts et al., 2010). Leukosit tidak berpengaruh signifikan terhadap terjadinya *Dengue Shock Syndrome* (DSS). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun leukosit merupakan salah satu parameter penting dalam pemeriksaan hematologi rutin, jumlahnya tidak dapat dijadikan indikator yang dapat diandalkan untuk memprediksi kemungkinan terjadinya syok pada pasien *dengue*. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Huy et al. (2013) yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah leukosit atau hitung sel darah putih dengan kejadian DSS. Dalam penelitian tersebut, dijelaskan bahwa meskipun leukopenia (penurunan jumlah leukosit) sering ditemukan pada pasien demam berdarah, kondisi ini lebih merupakan respons umum tubuh terhadap infeksi virus daripada indikator spesifik untuk syok.

Selain itu, beberapa studi lain juga mendukung temuan ini, seperti penelitian oleh Trung et al. (2012) yang menunjukkan bahwa dinamika jumlah leukosit pada pasien *dengue* tidak cukup konsisten untuk digunakan sebagai prediktor klinis DSS. Mereka menekankan bahwa perubahan jumlah leukosit lebih mencerminkan respon inflamasi sistemik daripada faktor risiko spesifik untuk manifestasi syok. Hal ini memperkuat dugaan bahwa patofisiologi DSS lebih dipengaruhi oleh faktor lain seperti permeabilitas kapiler, gangguan vaskular, serta perubahan hemodinamik, ketimbang parameter hematologis seperti leukosit.

KESIMPULAN

Berdasarkan studi ini, disimpulkan bahwa hemokonsentrasi, status gizi, dan lama demam sebelum masuk rumah sakit merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap DSS.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian jurnal ini, terutama kepada tim peneliti, tenaga medis, serta institusi yang telah memberikan data dan dukungan dalam analisis faktor risiko terjadinya *Dengue Shock Syndrome* (DSS) pada pasien Demam Berdarah *Dengue* (DBD) anak. Dukungan dari kolega, keluarga, serta berbagai pihak yang terlibat sangat berharga dalam proses penelitian ini. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi dunia medis dalam upaya pencegahan dan penanganan DSS pada anak secara lebih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Assies, R., Snik, I., Kumwenda, M., Chimalizeni, Y., Langton, J., Van Woensel, J. B. M., Doctor, A., & Calis, J. C. J. (2022). *Etiology, pathophysiology and mortality of shock in children in low (middle) income countries*. *Journal of Tropical Pediatrics*, 68. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac053>
- Edwin, J., Budiarta, M., & Edward, K. (2019). *Risk factor analysis for pediatric Dengue Shock Syndrome in Bunda Aliyah Jakarta Maternity Hospital*. *Sari Pediatri*, 21.
- Elmy, S., Arhana, B., Suandi, I., & Sidhiarta. (2016). *Obesitas sebagai faktor risiko sindrom syok dengue*. *Sari Pediatri*, 11.
- Gede, I., Arista, P., Agung, A., Sawitri, S., Made, I., & Yatra, S. (2023). *Factors of severity dengue hemorrhagic fever during the COVID-19 pandemic; A case control study in Buleleng Bali*. *JEKK: Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, 8, 110–116.
- Gupta, V., Yadav, T. P., Pandey, R. M., Singh, A., Gupta, M., Kanaujiya, P., Sharma, A., & Dewan, V. (2011). *Risk factors of Dengue Shock Syndrome in children*. *Journal of Tropical Pediatrics*, 57, 451–456. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmr020>
- Harisnal. (2012). *Faktor-faktor risiko kejadian Dengue Shock Syndrome pada pasien demam berdarah dengue di RSUD Ulin dan RSUD Ansari Saleh Kota Banjarmasin tahun 2010–2012 [Skripsi, Universitas Indonesia]*.
- Hikmah, M., & Kasmini, O. W. (2015). *Faktor yang berhubungan dengan kejadian kematian akibat demam berdarah dengue*. *Unnes Journal of Public Health*, 4.
- Huy, N. T., Van Giang, T., Thuy, D. H. D., Kikuchi, M., Hien, T. T., Zamora, J., & Hirayama, K. (2013). *Factors associated with dengue shock syndrome*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412>
- Islamiyah, H. (2018). *Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian Dengue Shock Syndrome pada penderita demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya*. *Journal for Technology and Science*.
- Junia, J., Garna, H., & Setiabudi, D. (2007). *Clinical risk factors for Dengue Shock Syndrome in children*. *Paediatrica Indonesiana*.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). *Data dengue 2022*. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id>
- Lestari, K. D., Sukmawati, M. D. D., Gayatri, A., Utama, M. S., Somia, K. A., & Merati, K. T. (2018). *Faktor risiko kejadian Dengue Shock Syndrome pada pasien demam berdarah dengue di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015*. *Medicina (B Aires)*, 49, 320–324.
- Muenchhoff, M., & Goulder, P. J. R. (2014). *Sex differences in pediatric infectious diseases*. *Journal of Infectious Diseases*, 209. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu232>
- Nelwan, E. J. (2018). *Early detection of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever*. *Acta Medica Indonesiana–Indonesian Journal of Internal Medicine*.
- Podung, G. C. D., Tatura, S. N. N., & Mantik, M. F. J. (2021). *Faktor risiko terjadinya sindroma syok dengue pada demam berdarah dengue*. *Jurnal Biomedik (JBM)*, 13, 161. <https://doi.org/10.35790/jbm.13.2.2021.31816>

- Pothapregada, S., Kamalakannan, B., & Thulasingham, M. (2015). *Risk factors for shock in children with dengue fever*. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 19, 661–664. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.169340>
- Potts, J. A., Gibbons, R. V., Rothman, A. L., Srikiatkachorn, A., Thomas, S. J., Supradish, P., Lemon, S. C., Libraty, D. H., Green, S., & Kalayanarooj, S. (2010). *Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4, e769.
- Ranjit, S., & Kissoon, N. (2011). Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e911a7>
- Sandinirwan, I., Muslim, B., Leo, H., Hasanah, H., & Karina, P. P. (2023). *Evaluating the importance of clinical manifestations and laboratory parameters associated with progression to severe dengue in children*. *Paediatrica Indonesiana*, 63, 102–118. <https://doi.org/10.14238/pi63.2.2023.102-18>
- Sari, D., & Dermawan, M. (2016). Faktor risiko terjadinya syok pada infeksi dengue anak di RSUD Panembahan Senopati Bantul. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 37–46.
- Satari, H., Mardani, R., & Gunardi, H. (2018). *Shock prognostic factors in hospitalized dengue hemorrhagic fever children*. *Advanced Science Letters*, 24, 6221–6224. <https://doi.org/10.1166/asl.2018.12692>
- Tantracheewathorn, T., & Tantracheewathorn, S. (2007). *Risk factors of Dengue Shock Syndrome in children*. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 90, 272–277.
- Trivedi, S., & Chakravarty, A. (2022). *Neurological complications of dengue fever*. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01213-7>
- Trung, D. T., Thao le, T. T., Hien, T. T., Hung, N. T., Vinh, N. N., Hien, P. T., Chinh, N. T., Simmons, C. P., & Wills, B. A. (2012). *Clinical features of dengue in a large Vietnamese cohort: Intrinsic virus and host factors associated with dengue shock syndrome*. *Journal of Infectious Diseases*, 195(4), 473–481. <https://doi.org/10.1086/510858>
- Walson, J. L., & Berkley, J. A. (2018). *The impact of malnutrition on childhood infections*. *Current Opinion in Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000448>
- World Health Organization Regional Office for South-East Asia. (2011). *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*.
- Yatra, I. M. S., Artawan, I. W. G., Putra, E., & Pinatih, G. N. I. (2018). *Disease history and delayed diagnosis of dengue infection as risk factors for Dengue Shock Syndrome in Wangaya Hospital Denpasar*. *Public Health and Preventive Medicine Archive*, 3, 150–154.
- Zulkipli, M. S., Dahlui, M., Jamil, N., Peramalah, D., Wai, H. V. C., Bulgiba, A., & Rampal, S. (2018). *The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006263>